

Biochemical and pharmacological characterization of endothelin receptor antagonists

| | |
|----------|--|
| 著者 | Masuda Yasushi |
| 内容記述 | Thesis (Ph. D. in Agriculture)--University of Tsukuba, (B), no. 1456, 1998.10.31 |
| 発行年 | 1998 |
| その他のタイトル | エンドセリン受容体拮抗薬の生化学的及び薬理学的研究 |
| URL | http://hdl.handle.net/2241/3959 |

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 (本 籍) | 増 田 安 司 (茨 城 県) |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (農 学) |
| 学 位 記 番 号 | 博 乙 第 1,456 号 |
| 学位授与年月日 | 平 成 10 年 10 月 31 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 学 位 論 文 題 目 | Biochemical and Pharmacological Characterization of Endothelin Receptor Antagonists (エンドセリン受容体拮抗薬の生化学的及び薬理学的研究) |
| 主 査 | 筑波大学教授 農学博士 村 上 和 雄 |
| 副 査 | 筑波大学教授 理学博士 宗 像 英 輔 |
| 副 査 | 筑波大学教授 Ph.D. 多比良 和 誠 |
| 副 査 | 筑波大学教授 農学博士 田 仲 可 昌 |

論 文 の 内 容 の 要 旨

エンドセリンは血管障害や虚血に起因する急性心筋梗塞や急性腎不全、クモ膜下出血後の脳血管れん縮等の病態に関与していることが最近明らかになってきており、これらの疾患の治療薬としてエンドセリン受容体拮抗薬が注目されている。本論文では見いだした 3 種類のペプチド性エンドセリン受容体拮抗薬、TTA-386 (Hexamethyleneiminocarbonyl-L-leucyl-D-trptophanyl-D-alanyl- β -alanyl-D-tyrosyl-D-phenylalanine), [Thr¹⁸, γ -methyllleucine¹⁹] ET-1, TAK-044 (cyclo [D- α -aspartyl-3- [(4-phenylpiperazin-1-yl) carbonyl] -L-alanyl-L- α -aspartyl-D-2- (2-thienyl) glycy-L-leucyl-D-tryptophyl] disodium salt) の生化学的及び薬理学的性質について検討した。

第一に、TTA-386 の ET_A と ET_B 受容体に対する親和性をブタ心筋膜画分とウシ脳膜画分を用いた受容体結合実験で検討したところ、TTA-386 は ET_A 受容体のみに高い親和性と選択性を示したことから ET_A 受容体選択的な拮抗薬であることが明らかになった。さらに、TTA-386 の ¹²⁵I 標識体、¹²⁵I-TTA-386 を作製しこれを用いて受容体結合実験を行った結果、¹²⁵I-TTA-386 は ET_A 受容体に対して高い親和性を保持していた。このことから、¹²⁵I-TTA-386 は ET_A 受容体を選択的に標識できるラジオリガンドとして ET_A 受容体の性質を検討するための有用な道具になることが期待される。

次にヒト ET_A と ET_B 受容体に対するエンドセリン拮抗薬の拮抗作用を定量的に評価できる系を確立するために、ヒト ET_A, ET_B 各受容体サブタイプの cDNA を別々に導入した Chinese hamster ovary (CHO) 細胞株を樹立した。この細胞株を用いて [Thr¹⁸, γ -methyllleucine¹⁹] ET-1 の受容体拮抗作用を検討したところ、[Thr¹⁸, γ -methyllleucine¹⁹] ET-1 は ET_A, ET_B 両受容体サブタイプに対してアゴニスト作用を示さず、かつ、強い拮抗作用を有することが明らかになった。

続いて、このヒトエンドセリン受容体に対する評価系を用いて、TAK-044 のヒトエンドセリン受容体に対する拮抗作用を検討した。TAK-044 については疾患モデル動物で薬効を示すことが報告されていたが、ヒト型受容体に対する拮抗作用については検討されていなかった。その結果、TAK-044 はヒト ET_A 受容体に対して極めて強い拮抗作用とヒト ET_B 受容体に対して弱い拮抗作用を合わせ持つエンドセリン受容体拮抗薬であることが明らかになった。この結果は、TAK-044 のヒトの疾患の治療薬としての可能性を示唆するものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

高血圧，急性心筋梗塞，急性腎不全等の治療薬としてエンドセリン受容体拮抗薬が最近注目され始め，その開発が盛んに進められている。本論文はエンドセリン受容体拮抗薬の探索研究の過程で見出した3種類のペプチド性エンドセリン受容体拮抗薬，TTA-386，[Thr¹⁸，γ-methylleucine¹⁹] ET-1，TAK-044の生化学的及び薬理学的性質の解析を行ったものである。最初に動物組織を用いてTTA-386がET_A受容体選択的拮抗薬であることを明らかにした。次に，ヒト型エンドセリン受容体についての定量的な評価を可能にするために，クローン化したヒトET受容体cDNAを導入した細胞株を樹立し，この細胞を用いて[Thr¹⁸，γ-methylleucine¹⁹] ET-1が受容体サブタイプ非選択的拮抗薬であることを示した。さらに，TAK-044がヒトET_A受容体に対する極めて強い拮抗作用とヒトET_B受容体に対する弱い拮抗作用を合わせ持つエンドセリン受容体拮抗薬であることを明らかにした。現在，エンドセリン受容体拮抗薬で臨床で使われているものはない。TAK-044については，急性心筋梗塞，急性腎不全の動物モデルで薬効を示すことが報告されており，本論文の結果はTAK-044のヒトの疾患に対する治療薬としての開発の可能性を示唆するものとして高く評価できる。

よって，著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。